

Склерозирующая терапия у больных с функциональной автономией щитовидной железы

Н.А.Кузнецов, Г.В.Родоман, И.Р.Сумеди, Т.И.Шалаева, Н.В.Свириденко, В.А.Чернер

Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова,
кафедра общей хирургии лечебного факультета, Москва
(зав. кафедрой – проф. Н.А.Кузнецов)

С целью оценки эффективности склерозирующей терапии проведено лечение 25 больных с функциональной автономией щитовидной железы и высоким операционным риском. В качестве склерозирующего вещества использовали 96% раствор этанола, который вводился в узловое образование чрескожно под контролем УЗИ. Критериями эффективности являлись: восстановление эутиреоидного состояния у больных с субклиническим и манифестным тиреотоксикозом, «подавление» зоны гипераккумуляции радиофармпрепарата и восстановление функциональной активности неавтономной ткани. Полученные результаты позволяют считать, что склерозирующая терапия является альтернативой традиционному «открытому» хирургическому вмешательству у больных с субклиническим и манифестным тиреотоксикозом и методом выбора при наличии высокого риска хирургического лечения.

Ключевые слова: функциональная автономия щитовидной железы, узловой зоб, склеротерапия

Sclerosing therapy in patients with functional autonomy of thyroid

N.A.Kuznetsov, G.V.Rodoman, I.R.Sumedi, T.I.Shalayeva, N.V.Sviridenko, V.A.Cherner

N.I.Pirogov Russian State Medical University, Department of General Surgery of Medical Faculty, Moscow
(Head of the Department – Prof. N.A.Kuznetsov)

In order to assess the effectiveness of sclerosing therapy there was taken the treatment of 25 patients with functional autonomy of the thyroid gland and high operative risk. As a sclerosing substance there was used 96% solution of ethanol, which was introduced into the nodule under percutaneous ultrasound. The criteria for effectiveness are: restoration of euthyroid state in patients with subclinical and manifesting thyrotoxicosis, "suppression" zone of hyperaccumulation of radiopharmpreparation and restoration of functional activity of non-autonomous tissue. These results suggest that sclerotherapy is an alternative to the traditional "open" surgery in patients with subclinical and manifested thyrotoxicosis and the method of choice in the presence of high-risk surgery.

Key words: autonomous thyroid nodule, nodular goiter sclerotherapy

Активное функционирование отдельных фолликулярных клеток щитовидной железы (ЩЖ) независимо от влияния тиреотропного гормона гипофиза приводит к развитию функциональной автономии (ФА) щитовидной железы (ЩЖ) [1, 2]. Гиперпродукция тиреоидных гормонов ведет к развитию нарушений ритма сердца, стенокардии, сердечной недостаточности, поражению других органов и нарушению метаболизма. Лечение возникающих осложнений всегда требует больших усилий со стороны врача [2]. Традиционные способы хирургического лечения и радио-йодтерапии зарекомендовали себя как эффективные методы, приводящие к быстрому устранению субстрата тиреотоксикоза. Однако эти способы лечения могут провоциро-

вать развитие гипотиреоза и не всегда приемлемы у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому продолжается поиск малоинвазивных методов внутритканевой деструкции узлов ЩЖ, которые уже широко используются в лечении узлового эутиреоидного зоба [3–6]. В то же время возможности склерозирующей терапии в устранении тиреотоксикоза при ФА еще не определены. Целью данной работы явилась оценка эффективности склеротерапии при лечении различных стадий функциональной автономии щитовидной железы.

Пациенты и методы

Настоящее исследование основано на результатах лечения 25 пациентов, из них 24 (96%) женщины в возрасте 41–78 лет. Средний возраст – $60,1 \pm 2,1$ года. Для включения в исследование были определены следующие критерии: горячий единичный либо множественные очаги при скинтиграфии, клинический либо субклинический тиреотоксикоз. В исследование включали только пациентов III категории опе-

Для корреспонденции:

Сумеди Илья Рамонович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 115280 Москва, ул. Велозаводская, 1/1

Телефон: (495) 674-4488

E-mail: soumedi@yandex.ru

Статья поступила 02. 02.2009 г., принята к печати 24.02.2010 г.

рационального риска, которым оперативное лечение выполнить не представлялось возможным в связи с наличием тяжелой сопутствующей патологии. Все пациенты были обследованы по программе: УЗИ щитовидной железы, радиоизотопное сканирование щитовидной железы с определением размера автономной зоны, накоплением радиофармпрепарата и индекса захвата, электрокардиография, гормональный профиль (ТТГ, Т4 св., Т3 св.). Оценку риска сердечно-сосудистых осложнений проводили по шкале A.S.Detsky, 2006 г. Степень компенсации ФА определяли по результатам гормонального обследования и скintiграфии. Больные с ФА в стадии компенсации (60%) при наличии зоны гипераккумуляции изотопа находились в эутиреоидном состоянии, в стадии субкомпенсации (16%) пациенты имели сниженный уровень ТТГ при нормальных значениях свободного Т4 и повышенный индекс захвата изотопа, стадию декомпенсации (24%) составили больные с низкими значениями ТТГ, повышенным уровнем свободного Т4 и накоплением радиофармпрепарата в очаге более 3%. Размеры автономных зон у пациентов при скintiграфии составляли в среднем $2,2 \pm 0,1$ см. У всех пациентов узловые образования были представлены коллоидным в различной степени пролиферирующим зобом, что было подтверждено цитологическим исследованием. Вне зависимости от размеров узлового образования, размера автономной зоны и индекса накопления радиофармпрепарата пациентам проводили начальный курс склеротерапии 96% раствором этанола. Этанол вводили в дозе 0,5–1 мл на миллилитр объема узла. Выполняли 3 сеанса склеротерапии с интервалом в 7 дней. На каждом из трех сеансов склерозирующей терапии вводили одинаковое количество склерозанта. Результаты лечения контролировали через 6 мес после первого сеанса.

Эффективность лечения оценивали по следующим критериям: восстановление эутиреоидного состояния у больных с нарушенной функцией щитовидной железы, исчезновение зоны гипераккумуляции радиофармпрепарата и восстановление функциональной активности ранее подавленной ткани щитовидной железы. Основной задачей применения склерозирующего лечения у больных с гиперфункцией щитовидной железы является ликвидация симптома тиреотоксикоза и восстановление эутиреоидного состояния. В связи с этим нами изучена динамика уровня ТТГ у больных с тиреотоксикозом. Критерием восстановления эутиреоидного статуса являлось повышение уровня ТТГ крови до нормальных величин. Референсные значения ТТГ составляли 0,4–4,0 мкМЕ/мл. Для определения клинически значимых изменений автономной зоны применяли количественную скintiграфию, которая позволяла измерять долю поглощенного изотопа от общей введенной дозы – индекс захвата радиофармпрепарата. Нормальные значения индекса захвата составляют 1,0–1,8%. Оценку функционального состояния неавтономной тиреоидной ткани проводили, сравнивая уровень накопления радиофармпрепарата в автономной и контралатеральной долях щитовидной железы.

При исследовании количественных признаков для сравнения групп использовали t-критерий Стьюдента, а при малой численности групп – непараметрический критерий Манна–Уитни. При исследовании качественных признаков использовали Z-критерий и поправку Йейтса, для сравнения

более чем 2 групп – непараметрический критерий χ^2 и процедуру множественного сравнения или критерий Фишера, для сравнения показателей внутри одной группы в разные моменты времени – критерий Мак-Нимара. Для выявления взаимосвязи признаков вычисляли коэффициент корреляции r по методу Пирсона и ошибку коэффициента корреляции.

Результаты исследования и их обсуждение

Динамика уровня ТТГ у больных с тиреотоксикозом

При обследовании пациентов на момент включения в исследование средний уровень ТТГ у больных с субклиническим и манифестным тиреотоксикозом в среднем составлял $0,16 \pm 0,03$ мкМЕ/мл, это достоверно ниже, чем у пациентов с компенсированной автономией на $0,75 \pm 0,22$ мкМЕ/мл ($p < 0,002$). На фоне проведенного лечения произошло значительное повышение уровня ТТГ в группе больных с нарушенной функцией щитовидной железы с 0,16 до 1,64 мкМЕ/мл ($p < 0,03$) (рис. 1). Нормализацию уровня ТТГ наблюдали в абсолютном большинстве случаев у больных с субклиническим и манифестным тиреотоксикозом. Только у двух пациентов с манифестным тиреотоксикозом не произошло существенного повышения уровня ТТГ. Следует

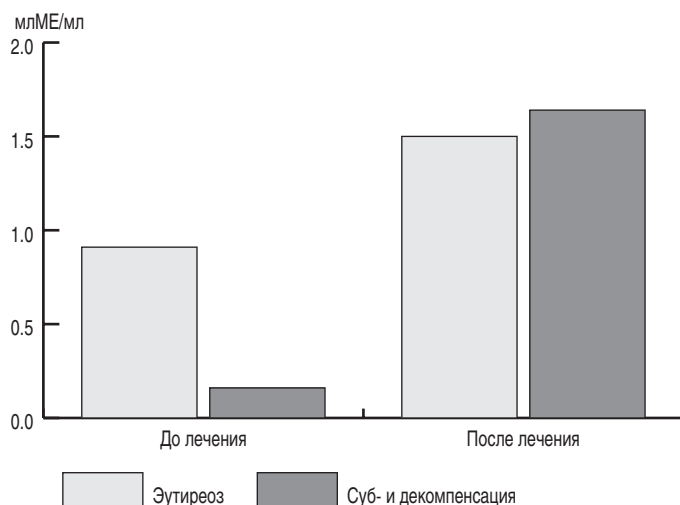


Рис. 1. Повышение среднего уровня ТТГ после лечения.

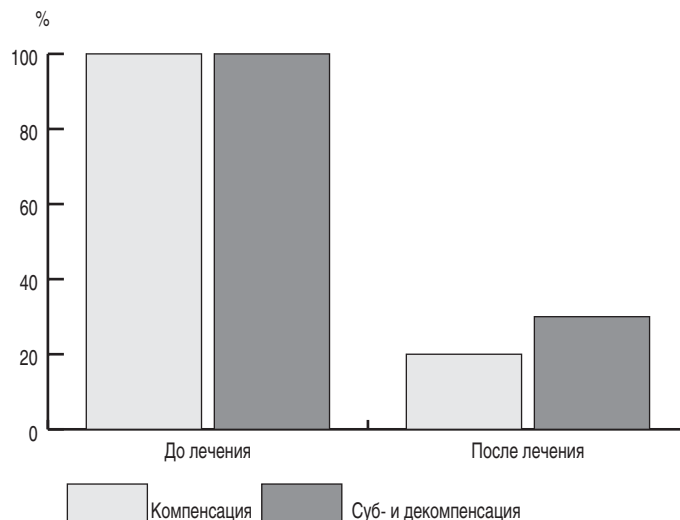


Рис. 2. Изменение доли «горячих» узлов после лечения у больных с различной степенью гормональной компенсации.

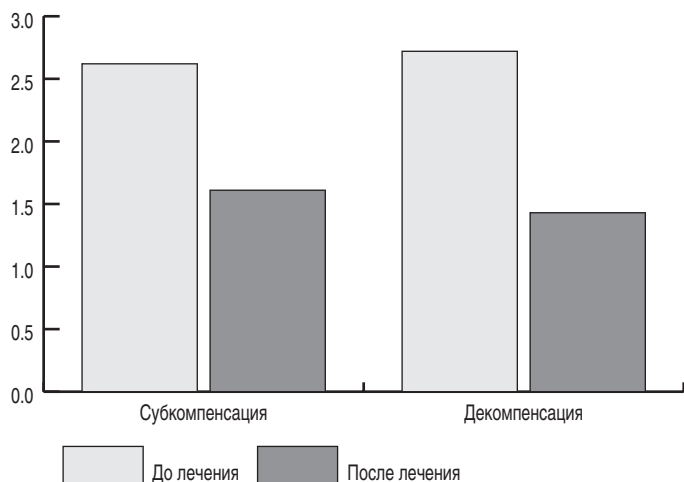


Рис. 3. Изменение среднего значения индекса захвата радиофармпрепарата после лечения.

отметить, что доля больных, имеющих симптомы тиреотоксикоза, достоверно снизилась на 80% ($p < 0,01$).

Оценка функционального состояния автономной ткани щитовидной железы

По данным динамической сцинтиграфии щитовидной железы через 6 мес лечения отмечено достоверное снижение доли горячих узлов до $24 \pm 9\%$ ($p < 0,001$). У 76% пациентов отмечено исчезновение зоны гипераккумуляции радиофармпрепарата (рис. 2). Таким образом, склерозирующая терапия приводила к ликвидации очагов тиреоидной автономии у большинства больных. Однако у трех пациентов с компенсированной автономией, одного с субкомпенсированной и двух больных с манифестным тиреотоксикозом сохранялась зона гипераккумуляции радиофармпрепарата. По данным сцинтиграфии у всех этих больных средний размер автономной зоны составлял $4,3 \pm 0,4$ см. Невозможность подавления автономных зон у 20% больных с компенсированной автономией и у 30% больных с нарушением функции щитовидной железы, по-видимому, была связана с большими размерами автономных участков. Следует отметить, что через 6 мес лечения у этих пациентов все же произошло достоверное уменьшение размеров автономной зоны на $1 \pm 0,2$ см ($p < 0,001$). Для

определения клинически значимых изменений автономной зоны применяли количественную сцинтиграфию, которая позволяла измерять долю поглощенного изотопа от общей введенной дозы – индекс захвата радиофармпрепарата. Исходный индекс захвата радиофармпрепарата у пациентов с субклиническим и манифестным тиреотоксикозом составлял в среднем $2,85 \pm 0,18\%$, что значительно превышало популяционную норму. В конце периода наблюдения индекс захвата изотопа достоверно снизился в среднем до $1,59 \pm 0,14\%$ ($p < 0,001$) (рис. 3). Снижение доли поглощенного изотопа вплоть до нормальных значений при отсутствии горячего узла может свидетельствовать об уменьшении доминирующего влияния автономно функционирующего участка щитовидной железы.

Проведен анализ на наличие корреляции между величиной индекса захвата и уровнем ТТГ у больных (рис. 4). Оказалось, что, несмотря на то, что склерозирующее лечение приводило к параллельному снижению индекса захвата и повышению уровня ТТГ, значимая линейная корреляция между их величинами отсутствует как до, так и после лечения. То есть величина индекса захвата не определяется полностью активностью автономного узла, а зависит также от функционального состояния неавтономной ткани.

Оценка функционального состояния неавтономной тиреоидной ткани

Исходный уровень накопления изотопа в контрлатеральной доле составлял в среднем $32,52 \pm 3,33\%$, после проведенного лечения он достоверно повысился – в среднем до $48,5 \pm 1,93\%$ ($p < 0,001$) (рис. 5). До начала лечения разница между накоплением радиофармпрепарата в очаге и контрлатеральной доле была достоверна и составляла $34,96 \pm 4,71\%$ ($p < 0,001$). После лечения разница практически отсутствовала ($2,99 \pm 2,74\%$). Проведенный анализ показал тенденцию к снижению накопления радиофармпрепарата в автономном очаге с параллельным ростом накопления изотопа в контрлатеральной доле. При этом происходило выравнивание накопления радиофармпрепарата в обеих долях щитовидной железы ($51,5 \pm 1,9\%$ и $48,5 \pm 1,9\%$), что может свидетельствовать о восстановлении функциональной активности ранее подавленной тиреоидной ткани.

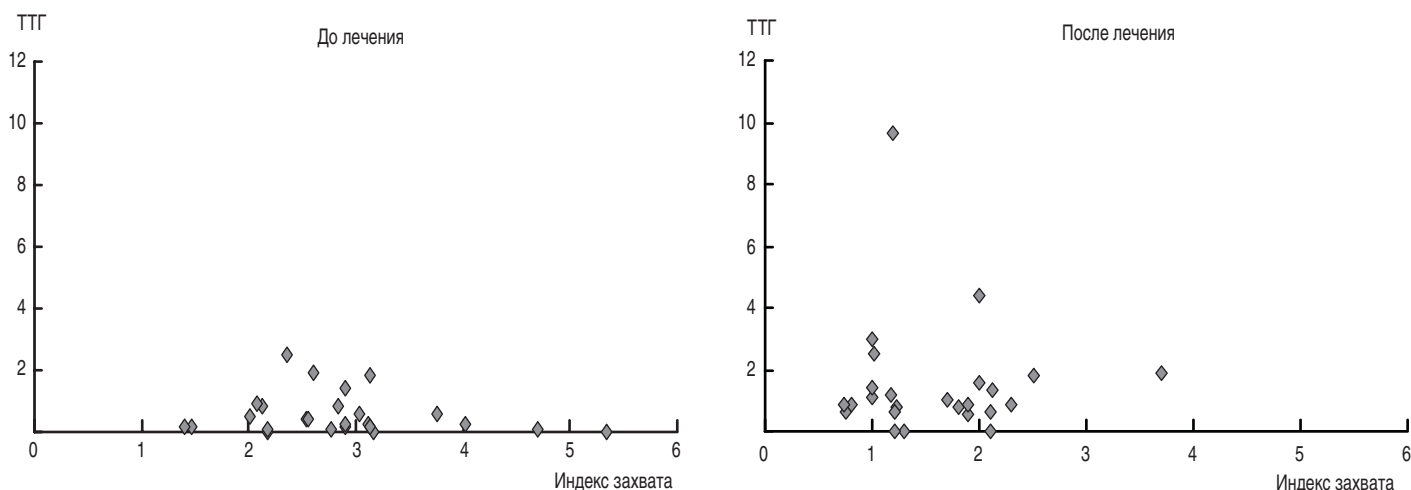


Рис. 4. Связь между величиной индекса захвата и уровнем ТТГ у больных.

Оценка влияния склеротерапии на эффективность лечения сопутствующей терапии у пациентов с автономным узловым зобом

Как до лечения, так и после 84% пациентов получали терапию сопутствующих заболеваний. Однако положительный эффект терапии наблюдался до лечения только у $43 \pm 11\%$ (у половины больных с эутиреозом и у 33% больных с суб- и декомпенсацией), тогда как после лечения – у $76 \pm 10\%$ (у 83% пациентов с эутиреозом и у 67% больных с суб- и декомпенсацией) (рис. 6). Различие частоты эффективности терапии сопутствующих заболеваний до и после лечения достоверно при $p < 0,05$. При этом доля пациентов, полностью резистентных к терапии, изменилась мало, а основные улучшения произошли среди больных, у которых до лечения терапия сопутствующих заболеваний имела временный эффект.

Из всех изученных критериев наиболее значимыми для окончательной оценки эффективности склерозирующего лечения являются восстановление эутиреоидного состояния у больных с субклиническим и манифестным тиреотоксикозом, а также подавление зоны гипераккумуляции радиофармпрепарата у больных с ФА ЩЖ. Такие эффекты, как

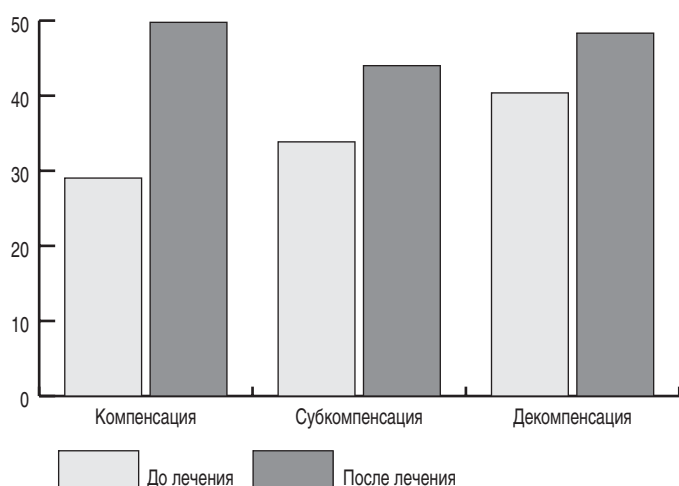


Рис. 5. Изменение среднего значения накопления радиофармпрепарата в контрлатеральной доле после лечения.

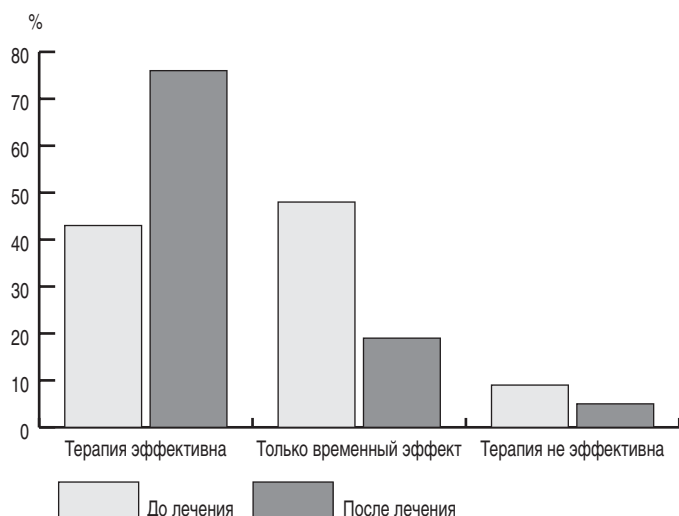


Рис. 6. Эффективность терапии сопутствующих заболеваний до и после лечения.

снижение индекса захвата радиофармпрепарата до нормальных значений и восстановление активности ранее подавленной ткани щитовидной железы, являются следствием ликвидации автономной тиреоидной ткани.

Через 6 мес лечения перечисленным критериям удовлетворяли 72% всех пациентов, причем эффективность лечения достоверно не различалась у больных с уни- и мультифокальными поражениями щитовидной железы. Не соответствовали критериям эффективности результаты лечения 7 (28%) больных. Из них неэффективным оказалось лечение двух пациентов с декомпенсированной стадией ФА, у которых не было достигнуто эутиреоидного состояния, и у одного пациента, у которого не был подавлен очаг тиреоидной автономии. Таким больным необходимо назначение тиреостатических препаратов и подготовка к оперативному лечению или радиойодтерапии. У трех больных с компенсированной автономией и у двух больных с субклиническим тиреотоксикозом с размерами автономных участков более 3 см не был ликвидирован очаг гиперфиксации радиофармпрепарата, однако при динамическом радиоизотопном исследовании отмечено существенное уменьшение размеров автономной зоны. В подобной ситуации наличие эутиреоидного состояния позволяет продолжить склерозирующую терапию.

Исходя из полученных результатов были выведены критерии, определяющие необходимую продолжительность склеротерапии ФА ЩЖ.

1) Склерозирующее лечение следует оценивать как эффективное по отношению к лечению функциональной автономии и заканчивать его при условиях, если:

- узел перестал быть горячим,
- ТТГ и Т4 – норма.

Дополнительные условия, при соблюдении которых можно говорить о полной ремиссии функциональной автономии:

- выполнение обоих предыдущих условий,
- накопления РФП в склерозируемой и контрлатеральной долях сопоставимы,
- если узел не визуализируется при УЗИ.

2) Оценивать перспективы продолжения склеротерапии как положительные и продолжать ее необходимо, если через 3–6 мес лечения:

- узел остается горячим, но
- ТТГ и Т4 – норма, то есть у больного эутиреоидный статус.

3) Оценивать перспективы продолжения склеротерапии как отрицательные и искать другой метод лечения необходимо при следующих условиях:

- ТТГ и Т4 не нормализуются через 3–6 мес склеротерапии.

Выводы

Склерозирующая терапия ликвидирует автономную зону и восстанавливает эутиреоидное состояние в короткие сроки у большинства больных с субклиническим или манифестным тиреотоксикозом. У пациентов в эутиреоидном состоянии в большинстве случаев склеротерапия позволяет существенно уменьшить риск декомпенсации ФА в последующем. Склерозирующая терапия может служить альтернативой хирургическому вмешательству у больных с субклиническим и манифестным тиреотоксикозом и быть методом выбора при наличии высокого риска хирургического лечения.

Литература

1. Бубнов А.Н., Кузьмичёв А.С., Гринёва Е.Н., Трунин Е.М. Заболевания щитовидной железы. – В кн.: Узловой зоб. – СПб.: Питер, 2002.–96 с.
2. Свириденко Н.Ю. Функциональная автономия щитовидной железы // Врач. – 2002. – №7. – С.20–23.
3. Ветшев П.С., Чилингарики К.Е., Черепенин М.Ю. Миниинвазивные технологии в лечении доброкачественных образований щитовидной железы // Хирургия. – 2002. – № 7. – С.61–64.
4. Monzani F., Caraccio N., Basolo F. et al. Surgical and Pathological Changes after Percutaneous Ethanol Injection Therapy of Thyroid Nodules // Thyroid. – 2000. – V.12 – P. 1087–1092.
5. Yong Soo Cho, Ho Kyu Lee et al. Sonographically Guided Ethanol Sclerotherapy for Benign Thyroid Cysts: Results in 22 Patients // AJR. – V.174. – P.213–216.
6. David S. Cooper, Gerard M. Doherty, Bryan R. Haugen, Richard T. Kloos, Stephanie L. Lee, Susan J. Mandel, Ernest L. Mazzaferri, Bryan McIver, Steven I. Sherman, Michael R. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce // Thyroid. – 2006. – V. 16. – №2. – P.1 – 33.

Информация об авторах:

Кузнецов Николай Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 115280, Москва, ул. Велозаводская, 1/1
Телефон: (495) 674-7443

Родоман Григорий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 115280, Москва, ул. Велозаводская, 1/1
Телефон: (495) 674-4488

Шалаева Татьяна Ильинична, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 115280, Москва, ул. Велозаводская, 1/1
Телефон: (495) 674-4488

Свириденко Надежда Владимировна, ассистент кафедры общей хирургии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 115280. Москва, ул. Велозаводская, 1/1
Телефон: (495) 674-7493

Чернер Вячеслав Анатольевич, ассистент кафедры общей хирургии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 115280, Москва, ул. Велозаводская, 1/1
Телефон: (495) 674-7493

ПОБЕДИТЕЛИ КОНКУРСА ВЕДУЩИХ НАУЧНЫХ ШКОЛ 2010 ГОДА

В марте 2010 года получено 5 грантов Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ РФ.

Гранты получили:

Володин Н.Н. – академик РАМН, профессор, заведующий кафедрой неонатологии ФУВ. Тема: «Иммунопатогенетические аспекты бактериальных и вирусных инфекций у новорожденных с экстремально низкой массой тела».

Гусев Е.И. – академик РАМН, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии лечебного факультета. Тема: «Разработка, совершенствование и внедрение новейших достижений методов диагностики, лечения и профилактики острых и хронических сосудистых заболеваний головного мозга в клиническую практику».

Даренков С.П. – профессор, заведующий кафедрой урологии лечебного факультета. Тема: «Оперативные методы реабилитации больных после удаления мочевого пузыря или в случае утери его физиологической функции».

Савельев В.С. – академик РАН и РАМН, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии лечебного факультета. Тема: «Изучение эпидемиологии, факторов риска и путей профилактики послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений в различных регионах Российской Федерации».

Савельева Г.М. – академик РАМН, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета. Тема: «Охрана здоровья плода в пренатальном периоде. Улучшение перинатальных исходов».